

<https://helda.helsinki.fi>

Äidin tyypin 1 diabeteksen vaikutus sikiön ja vastasyntyneen terveyteen

Tuomaala, Anna-Kaisa

2020

Tuomaala , A-K , Huvinen , E , Kallio , M & Cederberg-Tamminen , H 2020 , ' Äidin tyypin 1 diabeteksen vaikutus sikiön ja vastasyntyneen terveyteen ' , Duodecim , Vuosikerta. 136 , Nro 10 , Sivut 1165-1172 . < <https://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo15605.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/331966>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Anna-Kaisa Tuomaala, Emilia Huvinen, Merja Kallio ja Henna Cederberg-Tamminen

Äidin tyypin 1 diabeteksen vaikutus sikiön ja vastasyntyneen terveyteen

Tyypin 1 diabetesta sairastavan naisen raskauteen liittyy merkittävästi suurentunut obstetristen komplikaatioiden ja vastasyntyneen hoidontarpeen riski. Viidesosa tyypin 1 diabetesta sairastavien äitien lapsista joutuu vastasyntyneiden teho-osastolle ja joka toinen lastenosastolle hoitoon synnytyksen jälkeen. Tavallisimpia ongelmia ovat hypoglykemia, makrosomia ja siihen liittyvät synnytysvauriot, vastasyntyneen hengitysongelmat, hyperbilirubinemia ja ennenaikaisuus. Tyypin 1 diabetesta sairastavan naisen raskaus vaatii huolellista suunnittelua ja diabeteksen hoidon optimointia ennen raskautta sekä tiivistä moniammatillista seurantaa raskausaikana. Uudet kansainväliset hoitosuosituksen korostavat glukoosipitoisuuden vaihtelun vähentämisen merkitystä. Raskauden suunnittelussa ja raskausajan hoitotavoitteena tuleekin olla riittävä aika glukoositavoitteessa (time in range, TIR). Jatkuvan glukoosi-seurannan avulla voidaan vähentää äidin glukoosipitoisuuden vaihtelua ja vastasyntyneen ongelmia.

Raskautta edeltävä diabetes koskettaa 1,5 %:a raskauksista, ja näistä noin puolet on tyypin 1 diabetesta (1,2). Äidin hyperglykemia, mikrovaskulaarikomplikaatioihin liittyvät verenkierrölliset ongelmat, autonominen neuropatia, mahdollinen korkea verenpaine ja munuaisongelmat vaikuttavat merkittävästi raskauden kulkuun sekä sikiön kasvuun ja kehitykseen (3,4). Tyypin 1 diabetes lisää raskaus- ja perinataalikomplikaatioiden riskiä,

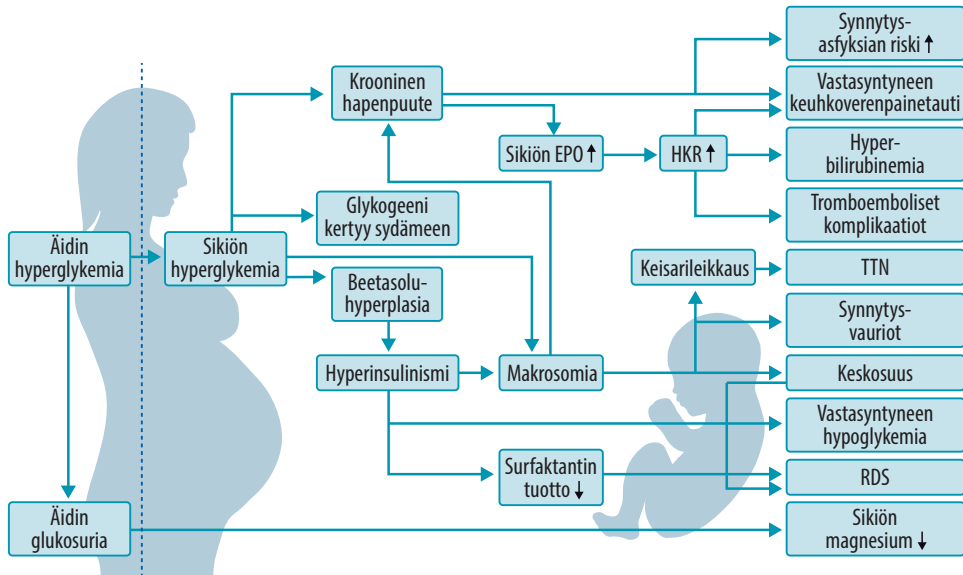
kuten pre-eklampsiaa, sektiosynnytyksiä, synnynäisiä epämuodostumia, ennenaikaisuutta, makrosomiaa ja vastasyntyneen tehohoidon tarvetta (3,5).

Optimaalinen glukoositasapaino parantaa ennustetta, mutta se toteutuu vain 15 %:lla alkuraskauden ja 40 %:lla keski- ja loppuraskauden aikana (2). Tiukka glukoositasapaino on raskausajan fysiologisten muutosten vuoksi vaikea saavuttaa ja lisää hypoglykemioiden määrää eri-

TAULUKKO 1. Äidin tyypin 1 diabetekseen liittyvät tavallisimmat vastasyntyneen ongelmat ja niiden esiintyvyyys.

Ongelma	Esiintyvyyys	Viite
Makrosomia tai suuri vastasyntynyt (LGA)	20–63 %	(7,8,14)
Hypoglykemia (plasman glukoosipitoisuus < 2,6 mmol/l)	48–80 %	(8,31)
Synnytysvauriot	noin 7 %	(7)
Raskauden kestoon nähden pienipainoinen lapsi (SGA)	2–6 %	(7,8)
Synnytys ennen raskausviikkoa 37	19–54 %	(4,7,8)
Sydänlihaksen hypertrofia	5–40 %	(37)
Polysyttemia ja hyperbilirubinemia	18–40 %	(4,12)
Hypokalsemia tai hypomagnesemia	50 %	(41)
Perinataalinen asfyksia (määritelmä vaihtelee)	9–25 %	(7)
Vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymä (RDS)	6–17 %	(4,7)
Epämuodostumat	4–5 %	(4,7)
Perinataalikuolleisuus	3 %	(4,7)

LGA = large for gestational age; RDS = respiratory distress syndrome; SGA = small for gestational age



KUVA 1. Äidin hyperglykemian vaikutus sikiöön.

↑ = pitoisuus tai arvo suurenee; ↓ = pitoisuus tai arvo pienenee; EPO = erytropoietiini; HKR = hematokriitti; RDS = vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymä; TTN = vastasyntyneen ohimenevä hengitysvaikeus

tyisesti alkuraskaudessa viisinkertaiseksi (2,6). Joka toinen tyypin 1 diabetesta sairastavan äidin vastasyntynyt kärsii äidin hyperglykemian komplikaatioista ja päätty lastenosastolle, lisäksi noin 20 % tarvitsee hoitoa teho-osastolla (7,8).

Raskauden erityispiirteet sekä sikiön ja vastasyntyneen terveys

Äidin tyypin 1 diabetekseen liittyvät tavallisimmat vastasyntyneen ongelmat ja niiden esiintyvyys esitetään **TAULUKOSSA 1**, oletetut taustamekanismit **KUVASSA 1**.

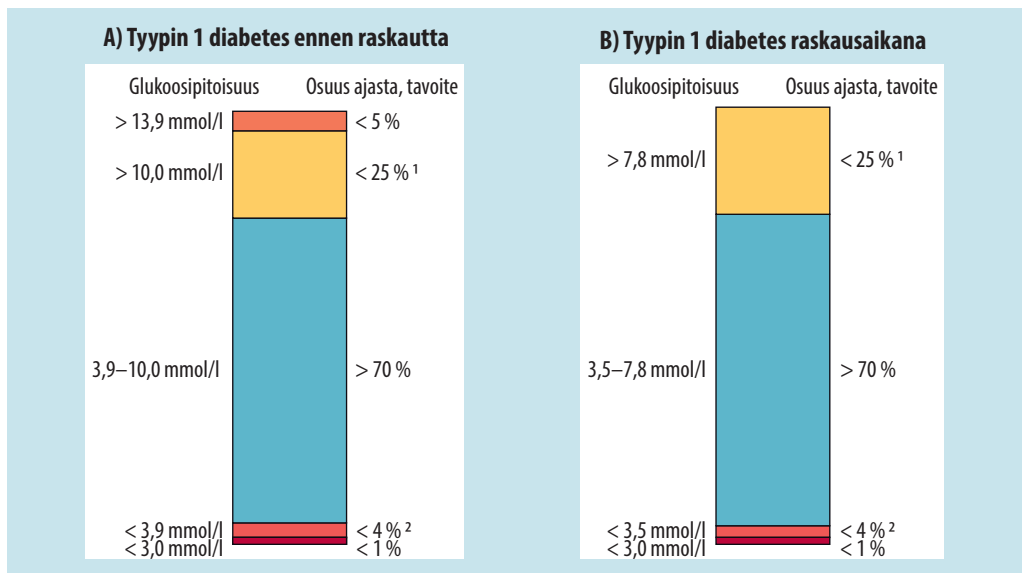
Hyperglykemia ja hyperinsulinismi. Hyperglykemia on keskeisin poikkeavuus tyypin 1 diabetesta sairastavan naisen raskaudessa. Glukoosi kulkeutuu istukan läpi pitoisuuseron mukaisesti ja suurentaa sikiön veren glukoosipitoisuutta (9). Glukoosin lisäksi myös tiettyjen aminohappojen ja rasvahappojen uskotaan stimuloivan haiman beetasoluja, mikä johtaa sikiön hyperinsulinismiin (10,11). Se tehostaa glukoosin siirtymistä kudoksiin, suurentaa äidin ja sikiön glukoosipitoisuuden eroa ja edistää glukoosin jatkuvaa siirtymistä sikiöön.

Lisääntynyt insuliinieritys kiihdyttää sikiön kasvua, lisää rasvasolujen määrää ja triglyse-

ridien kertymistä sekä tehostaa glykogeenin kertymistä sydänlihakseen ja istukkaan (12). Kasvua, kehon koostumusta sekä myöhemmin ruokahalua säätelevät endokriiniset järjestelmät ovat alttiita häiriöille.

Suuri vastasyntynyt ja makrosomia. Tyypin 1 diabetesta sairastavan äidin lapsi on usein raskausviikkoihin nähden suurikokoinen (large for gestational age, LGA) tai makrosominen (syntymäpaino yli 4 500 g). Riski suurenee raskauden loppupuolella, mikä johtuu sikiön rasvakudoksen ja lihasmassan lisääntymisestä. Maksa suurenee glykogeenin kertymisen seurauksena. Makrosomia altistaa vastasyntyneen hartiadystokialle, synnytysvaurioille kuten solis- ja olkaluun murtumille tai olkahermopuutoksen vaurioille sekä syntymäsafyksialle ja jopa perinataalikuolemalle (12,13).

Makrosomian ja suuren vastasyntyneen riskiä lisäävät äidin suurempi glykeeminen vaihtelu, erityisesti aterianjälkeinen hyperglykemia ja siitä johtuva sikiön hyperinsulinismi (14). Jopa 34–36 % vastasyntyneistä on suuria, vaikka äidin HbA_{1c}-arvo on alle 42 mmol/mol (6,0 %) raskausviikoilla 26–34 (15). Hyperglykemian lisäksi myös raskautta edeltävä lihavuus ja painon suuri lisääntyminen raskauden aikana suurenta-



KUVA 2. Tyypin 1 diabeteksen jatkuvaan glukoosisensorointiin pohjautuvat hoitotavoitteet ennen raskautta (A) ja raskausaikana (B) (18).

¹ Sisältää myös glukoosiarvot > 13,9 mmol/l

² Sisältää myös glukoosiarvot < 3 mmol/l

vat sikiön kokoa (10). Ylipainoisilta äideiltä siirtyy enemmän amino- ja rasvahappoja istukan kautta sikiöön kuin normaalipainoisilta. Rasvahapot toimivat sikiön tärkeänä energianlähteenä etenkin loppuraskaudessa, ja niiden ylimääräinen saanti kasvattaa sikiötä (10). Vaikka äidin glukoositasapaino ja glykeeminen vaihtelu ovatkin keskeisiä, on sikiön makrosomian patofysiologia edelleen osittain tuntematon (16).

Raskautta edeltävän HbA_{1c}-pitoisuuden tavoitearvosta ei ole yksimielistä suositusta, ja tavoite asetetaan yksilöllisesti. Glukoositasapainoa voidaan pitää riittävän hyvänä raskautta ajatellen, kun HbA_{1c}-pitoisuus on alle 53 mmol/mol (7,0 %). Pienempäänkin pitoisuuteen (alle 42 mmol/mol, 6,0 %) voidaan pyrkiä, jos tämä saavutetaan ilman hypoglykemioita. Glukoosipitoisuuden tavoitteena on pidetty 3,5–7,8 mmol/l (aamuinen veren glukoosin paastoarvo < 5,3 mmol/l, tunti aterian jälkeen < 7,8 mmol/l ja kaksi tuntia aterian jälkeen < 6,7 mmol/l). HbA_{1c}-arvon käyttö raskausaikana on ongelmallista hemodiluution, anemian, muuttuneen punasolujen liikkuvuuden ja rautalisien käytön vuoksi. Tiukka optimaalisen glukoositasapainon tavoittelu puolestaan lisää hypoglykemiariskiä (6).

Teknologian kehitys vie diabeteksenkin hoitoa eteenpäin. Viime vuonna julkaistiin uudet kansainväliset hoitosuositukset, jotka nostavat glukoositavoitteessa vietetyn ajan keskeiseksi tavoitteeksi, jonka – kun huomioidaan raskaudenaikaiset HbA_{1c}-arvon käyttämisen rajoitteet – tulisi olla käytössä kaikkien tyypin 1 diabetesta sairastavien odottavien äitien ja raskautta suunnittelevien hoidossa (KUVA 2) (18,19). Raskausajan jatkuva glukoosisensorointi parantaa HbA_{1c}-arvoa, lisää tavoitealueella vietettyä aikaa (68 % odottajilla, joilla sensori vs 61 % verrokeilla, joilla ei sensoria) sekä vähentää hyperglykemiaa (27 % vs 32 %) ja hypoglykemiaa, suurten vastasyntyneiden määrää (NNT = 6), vastasyntyneen hypoglykemioita (NNT = 8), vastasyntyneen tehohoidon tarvetta (NNT = 6) ja vastasyntyneen sairaalassaoloaika (-1 vrk) (20).

Sikiön lisääntynyt hapenkulutus ja krooninen hapenpuute. Sikiön aerobinen aineenvaihdunta lisääntyy hyperinsulinismin vaikutuksesta, ja hapentarve lisääntyy. Äidin hyperglykemia siirtää äidin oksihemoglobiinin dissosiaatiokäyrän vasemmalle, mikä huonontaa hapen siirtymistä äidistä sikiöön ja lisää sikiön hypoksiaariskiä (21). Makrosomia lisää

TAULUKKO 2. Tyypin 1 diabetespotilaan raskauden suunnittelussa huomioitavat seikat.

HbA_{1c}-tavoite mahdollisimman lähelle normoglykemiaa (< 53 mmol/mol, 7,0 %) tai pienempikin (< 42 mmol/mol, 6,0 %), jos saavutettavissa ilman hypoglykemiaa

Aika glukoositavoitteessa (TIR) > 70 % (3,9–10,0 mmol/l), alle tavoitteen < 4 % (< 3,9 mmol/l)

Hypoglykemioiden riskin arviointi, löytäminen ja syiden hoito ennen raskautta

Foolihappo (1–5 mg/vrk) raskausviikkoon 12 asti

Verenpainelääkityksen arvio

ACE:n estäjien ja ATR-salpaajan lopetus

Raskausaikana voidaan käyttää labetalolia, nifedipiiniä, metyylidopaa ja metoprololia

Kilpirauhasarvojen seuranta

Kilpirauhasen vajaa- tai liikatoiminnan hoito ennen raskautta

Lääkelistan tarkistus ja mahdollisesti teratogeenisten lääkitysten lopetus ennen raskautta (esimerkiksi statiinit)

Silmänpohjien tarkistus ennen raskautta

Jos aktiivinen proliferatiivinen tai preproliferatiivinen retinopatia taikka vaikea makulaturvotus → hoito + vakaa tilanne 6 kk ennen raskautta

Raskauden vasta-aiheiden poissulku

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min)

Sepelvaltimotauti

eGFR = glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus;
TIR = time in range

hapen kokonaiskulutusta, mikä stimuloi erytropoietiinin tuotantoa, suurentaa hematokriittiarvoa ja pyrkii parantamaan sikiön hapenkuljetuskapasiteettia (21,22). Punasolutuotannon lisäämiseksi sikiö käyttää rautavarastojaan sydäimestä, aivoista ja maksasta (21). Krooninen hapenpuute kuluttaa sikiön kompensatiomekanismeja ja aiheuttaa pahimmillaan kohtukuoleman loppuraskaudessa (21). Kompensatiomekanismien heikentyminen altistaa myös synnytyksenaikaiselle asfyksialle.

Polysytomia ja hyperbilirubinemia. Lisääntyneen erytropoietiinin tuotannon seurauksena sikiön hematokriittiarvo suurenee. Suurentuneet insuliiniin ja insuliininkaltaisten kasvutekijöiden pitoisuudetkin voivat lisätä punasolutuotantoa. Suuren hematokriittiarvon ja verisolujen runsauden eli polysytomian (hematokriittiarvo yli 65 %) vuoksi vastasyntyneelle saattaa kehittyä hyperbilirubinemia punasuluylimäärän hajotessa (12). Myös enneaikaisuus

lisää hyperbilirubinemian riskiä. Erytropoieesiin lisääntymisen seurauksena sikiön muiden verisolujen tuotanto saattaa häiriintyä, mistä aiheutuu yleisimmin ohimenevää trombositopeniaa (12). Hyperbilirubinemiaa hoidetaan sinivalohoidolla. Polysytomia ja hyperviskositeetti altistavat vastasyntyneen keuhkoverenpainetaudille ja tromboembolisille komplikaatioille, joiden riskiä lisää hyperinsulinismiin liittyvä sikiön vähentynyt antitrombiiniin sekä proteiinien C ja S tuotanto (12,23).

Diabeteksen mikrovaskulaarikomplikaatiot, istukan heikentynyt verenkierto ja sikiön kasvuhäiriö. Ennen raskautta todetut mikrovaskulaarikomplikaatiot, etenkin nefropatia, lisäävät sikiön pienipainoisuuden (alle 2 500 g / –2 keskihajontaa) riskiä (24). Normaalin raskauden aikana munuaisten toiminta tehostuu 50–100 % ja kreatiniinipuhdistuma lisääntyy. Diabeetisessa nefropatiassa munuaisten fysiologinen kompensatio on puutteellinen ja proteinuria lisääntyy raskauden myötä. Munuaisten toiminnan heikkeneminen lisää verenpainekomplikaatioiden, kuten pre-eklampsian riskiä.

Diabetesta sairastavien raskauksissa angioptia, huono glukoositasapaino, oksidatiivinen stressi ja krooninen tulehdustila häiritsevät istukan kehitystä ja toimintaa (25). Jo ensimmäisessä raskauskolmanneksessa on havaittu merkkejä istukan verenkierron heikentymisestä ja mitattu pienempiä raskauteen liittyvän plasman proteiini A:n (PAPP-A) pitoisuuksia, jotka liittyvät sikiön ravitsemuksen ja kasvun heikkenemiseen (26). Myöhemmin raskauden aikana istukka usein laajenee kattaakseen sikiön suuremman hapentarpeen, mikä toisen raskauskolmanneksen aikana yhdessä lisääntyvän insuliiniresistenssin ja huonontuvan glukoositasapainon kanssa kiihdyttää sikiön kasvua (25).

Verenpaineen seuranta raskausaikana on tärkeää. Suositukset verenpainetavoitteesta vaihtelevat, kansainvälisesti on ehdotettu < 135/85 mmHg ja tutkimustulosten valossa tavoitteen asettamista välille 110/65–70 mmHg–130–135/80–85 mmHg (17,27–29). Nefropatian yhteydessä intensiivinen hoito vähentää pre-eklampsiaa sekä enneaikaisuutta lisäämättä istukan vajaatoimintaa tai pienipai-

noisuutta (29). Teratogeeniset lääkitykset vaihdetaan turvallisiin jo raskautta suunniteltaessa (TAULUKKO 2). Pre-eklampsian ehkäisemiseksi aloitetaan asetyylisalisyylihappo (100 mg) raskausviikolta 10–12 (27–29).

Ennenaikaisuus. Tyypin 1 diabetesta sairastavien raskauksista 19–53 % joudutaan päättämään ennen raskausviikkoa 37. Ennenaikaisen synnytyksen riskitekijöitä ovat äidin huono glukoositasapaino, retinopatia, nefropatia, pre-eklampsia ja raskauden aikana kohonnut verenpaine (15,30). Spontaaneja ennenaikaisia synnytyksiäkin esiintyy enemmän kuin verrokki-estössä (30). Taustatekijöiksi on epäilty muun muassa hyperglykemiaa ja sen sikiölle aiheuttamaa oksidatiivista stressiä, runsasta lapsiveden määrää ja äidin virtsatieinfektioita (30).

Vastasyntyneen hypoglykemia ja elektroyttihäiriöt. Vastasyntyneen hypoglykemiaa (veren glukoosipitoisuus alle 2,6 mmol/l) esiintyy ensimmäisen elinpäivän aikana jopa 80 %:lla tyypin 1 diabetesta sairastavien äitien lapsista (31). Synnytyksessä glukoosin siirtyminen äidiltä loppuu, mikä johtaa lapsen hypoglykemiaan usein jo ensimmäisen elintunnin aikana (12). Normaalisti vastasyntynyt pystyy vapauttamaan glykogeneenia maksasta nopeasti, jotta veren glukoosipitoisuus säilyy normaalina. Diabetesta sairastavien äitien vastasyntyneiden veren suuret insuliinipitoisuudet kuitenkin estävät glykogenolyysiä ja altistavat heidät siten hypoglykemialle. Insuliini estää myös rasvahapojen vapautumista rasvakudoksesta, jolloin maksa ei pääse muodostamaan niistä ketoaineita aivojen energiaksi. Myös sikiön suuri- ja pienikokoisuus altistavat hypoglykemialle (12).

Vastasyntyneen hypoglykemian ehkäisyssä varhainen ihokontakti, tiheä rintaruokinta ja tarvittaessa lisämaito ovat tärkeitä. Merkittävä hypoglykemia hoidetaan suonensisäisellä glukoosi-infuusiolla ja tarvittaessa insuliinin tuotantoa estävällä, suun kautta annettavalla diatsoksidilla. Diatsoksidi lisää nesteen kertymistä elimistöön, ja siksi siihen yleensä yhdistetään hydroklooritiatsidilääkitys. Mikäli vastetta diatsoksidiin ei saada, voidaan käyttää okreetidia. Hyvän synnytyksenaikaisen glukoositasapainon (4–7 mmol/l) on ajateltu pienentävän vastasyntyneen hypoglykemiariskiä, mitä tuo-

reet CONCEPT-tutkimuksen tulokset eivät yllättäen tue (28,32).

Äidille hyperglykemia aiheuttaa glukosuriaa ja siten magnesiumin puutetta, minkä seurauksena sikiön veren magnesiumipitoisuus pienenee (33). Lisäksi vastasyntyneen lisäkilpirauhashormonin erityis viivästyy, mikä johtaa veren kalsiumpitoisuuden pienenemiseen (12). Jopa 50 %:lla tyypin 1 diabetesta sairastavien äitien vastasyntyneistä esiintyy hypokalsemiaa tai hypomagnesemiaa, joiden oireita voivat olla hyperreaktiivisuus ja sydänlihaksen supistuvuuden heikentyminen. Elektroyttihäiriöt korjataan tarvittaessa laskimoon annettavan nesteytyksen yhteydessä.

Vastasyntyneen hengitysvaikeudet. Yleisin vastasyntyneellä ilmenevä hengitysvaikeus on ohimenevä takypnea, joka johtuu hidastuneesta nesteen poistumisesta keuhkoista ja on yleisempää keisarileikkauksen jälkeen kuin alateitse syntyneillä. Tilannetta hoidetaan tarvittaessa tukemalla vauvan hengitystä joko suurivirtauksisilla happiviiksillä tai nasaaliylipaineella. Myös keuhkorakkuloiden kypsymättömyydestä johtuva vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymä (respiratory distress syndrome, RDS) on tyypin 1 diabetesta sairastavien äitien lapsilla, etenkin raskausviikoilla 36–39 syntyneillä, noin kolme kertaa yleisempää kuin muilla vastasyntyneillä (34).

Vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymän patogeneesi on monitekijäinen, mutta sille altistavat keisarileikkaus, ennenaikaisuus sekä sikiön hyperglykemia ja hyperinsulinismi (34). Antenataalisella glukokortikoidihoidolla voidaan tehokkaasti vähentää vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymän ilmaantuvuutta, ja hoitoa käytetäänkin yleisesti raskausviikoilla 23 + 0 – 34 + 6 uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen hoidossa (35). Mikäli oireyhtymän riski arvioidaan suureksi, voidaan glukokortikoidihoitoa antaa myös raskausviikon 34 jälkeen, erityisesti ennen elektiivistä keisarileikkausta (36).

Sydänongelmat. Glykogeenin kertymisestä johtuva hypertrofinen kardiomyopatia eli sydänlihaksen paksuuntuminen on tavallisin sydänlöydös tyypin 1 diabetesta sairastavan äidin lapsella. Sen ilmaantuvuus on 5–40 % määritel-

Ydinasiat

- ▶ Vastasyntyneen terveysongelmat ovat yhä yleisiä tyypin 1 diabetesta sairastavien äitien raskauksissa.
- ▶ Monet ongelmista liittyvät huonoon hoitotasapainoon, ja nykytiedon valossa glykeeminen vaihtelu on HbA_{1c}-arvon lisäksi merkittävä tekijä.
- ▶ Jatkuva glukoosisensorointi jo raskauden suunnitteluvaiheessa auttaa optimoimaan diabeteksen hoitotasapainoa jo ennen ensimmäisiä raskausviikkoja.

mästä ja äidin hoitotasapainosta riippuen (37). Tavallisimmin paksuuntuminen on voimakasta kammioväliseinä alueella, mikä saattaa johtaa vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtaumaan ja oireiseen sydämen vajaatoimintaan. Valtaosa lapsista on oireettomia, ja heidän sydänlihaskuutoksensa väistyvät itseksensä ensimmäisten elinkuukausien aikana. Oireisia lapsia voidaan tarvittaessa hoitaa oireenmukaisesti (diureetti, beetasalpaaja), kunnes lapsi paranee spontaanisti.

Rakenteellisen sydänvian riski on nelinkertainen valtaväestöön verrattuna (23). Erityisesti konotrunkaalisten sydänvikojen eli ulosvirtausalueen poikkeavuuksien riski korostuu (38). Alkuraskauden huono hoitotasapaino ja hyperglykemia liittyvät vahvasti sikiön rakenteellisiin sydänvikoihin, eikä sydänvikojen ilmaantuvuus ole viime vuosina vähentynyt, vaikka hoitosuosituksia on tiukennettu (38).

Synnyttäiset epämuodostumat. Tyypin 1 diabetesta sairastavan naisen raskauden yhteydessä synnyttäisten epämuodostumien riski on 2–3-kertainen verrattuna muuhun väestöön ja jopa 10 %, jos äidin glukoositasapaino on huono hedelmöityksen ja sikiön organogeneesin aikana alkuraskaudessa (12). Hermostoputken sulkeutumishäiriö, sydänviat, huuli-suulakihiä, virtsateiden rakennepoikkeavuudet ja keskushermoston poikkeavuudet ovat yleisimpiä (39).

Tiettyt aminohapot, triglyseridit ja ketoaineet voivat vaikuttaa suurentuneeseen epämuodos-

tumarisktiin (13). Vaikutusmekanismi on vielä avoin, mutta ehdotettuja mekanismeja ovat inositolin puute, arakidonihappoaineenvaihdunnan häiriö, pieni prostaglandiini E₂ -pitoisuus ja vapaat happiradikaalit (12). Foolihappo (1–5 mg) ennen raskautta aloitettuna saattaa vähentää epämuodostumia (28,29).

Perinataalikuolleisuus. Tyypin 1 diabetesta sairastavien äitien sikiöillä on noin kolminkertainen perinataalikuolleisuuden riski verrattuna valtaväestöön (39). Riski ei ole pienentynyt 30 vuoteen, vaikka diabeteksen hoitokeinot ovat parantuneet (21). Synnyttäisten rakennepoikkeavuuksien lisäksi kuolemanriskiä lisäävät edellä kuvatut äidin diabeteksen metaboliset vaikutukset sikiöön. Viime aikoina huomiota on kiinnitetty erityisesti äidin aterianjälkeisiin hyperglykemiapiikkeihin sikiön hyperinsulinismin ja makrosomian aiheuttajina.

Hoidon optimointi vähentää vaikutuksia syntyvään lapseen

Raskauden suunnittelu ja obstetrinen seuranta. Moniammatillinen raskauden suunnittelu ja optimaalinen hyperglykemian hoito ennen raskautta sekä raskausaikana vähentävät komplikaatioita (2). Raskauden suunnittelussa huomioitavat seikat esitetään **TAULUKOSSA 2** ja glukoositavoitteet **KUVASSA 2** (18). Kilpirauhasen toimintahäiriöt tulisi sulkea pois tai hoitaa ennen raskautta. Retinopatia voi vaikeutua raskausaikana, joten aktiivinen proliferatiivinen retinopatia ja vaikea makulaturvotus tulee hoitaa. Tilanteen tulee olla stabiili puoli vuotta ennen raskautta. Vaikea nefropatia (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus, eGFR < 30 ml/min) saattaa raskausaikana edetä loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaan ja on vasta-aihe raskaudelle, samoin sepelvaltimotauti.

Obstetrista seurantaa on käsitelty perusteellisesti suomalaisessa katsauksessa vuonna 2018 (17). Äitiyspoliklinikan seurannassa keskeistä on raskauden keston määrittäminen alkuraskaudessa, sikiön rakenteiden tarkastelu raskausviikoilla 19–22 sekä mahdollisten makrosomian, sikiön kasvuhäiriön, istukan vajaatoiminnan ja sikiön hypoksian havaitseminen (17). Sikiön verenkierron virtausmittauksilla pyritään havaitse-

maan istukan vajaatoiminta ja ennustamaan kroonista hypoksiaa (29). Niiden ennustearvo tyypin 1 diabetesta sairastavien raskauksissa ei kuitenkaan ole verrattavissa normaalaraskau- teen, sillä hypoksia voi kehittyä myös hypergly- kemian ja hyperinsulinismin pohjalta (40). Lap- sivesinäytteestä voidaan hypoksian toteamiseksi määrittää erytropoietiinipitoisuus, jonka on osoitettu suurenevan kroonisen hypoksian yh- teydessä myös ilman istukan vajaatoiminnasta kertovia virtausmuutoksia (22). Samasta näyt- teestä voidaan arvioida myös keuhkojen kyp- syyttä synnytyksen ajoituksen ja antenatalisen glukokortikoidihoidon tarpeen arvioimiseksi.

Synnytys. Synnytyksajankohdan valintaan vaikuttavat toisaalta ennenaikaisuuteen liitty- vät ongelmat ja toisaalta raskauden jatkuessa hypoksian uhka sekä mahdolliseen makro- somiaan liittyvät ongelmat. Yleensä suositus on käynnistää synnytys viimeistään raskausvi- koilla 38–40. Mikäli sikiön painoksi arvioidaan yli 4 500 g, suositellaan usein keisarileikkausta,

mutta tästä ei ole yksimielisyyttä (25). Keisa- rileikkaukseen päädytään noin 40–50 %:ssa tapauksista. Imukuppsynnytyksiin tulisi suh- tautua erittäin harkiten suurentuneen hartia- dystokiariskin vuoksi.

Lopuksi

Glukoositasapainon optimointi ennen ras- kautta ja raskausaikana on keskeistä, jotta äi- din sairaudella olisi mahdollisimman vähän vaikutuksia syntyvään lapseen. HbA_{1c}-arvon lisäksi glukoosipitoisuuden vaihtelun vähen- täminen jatkuvaa glukoosisensorointia käyt- tämällä parantaa vastasyntyneen ennustetta. Raskauden suunnittelussa ja raskausaikana on tärkeää huomioida uudet kansainväliset, jatku- vaa glukoosisensorointia koskevat diabeteksen hoitosuositukset sekä pyrkiä pysymään glukoo- sitavoitteessa yli 70 % ajasta ja minimoimaan hypoglykemia ($< 4\%$). ■

ANNA-KAISA TUOMAALA, LT, lastentautien ja lastenendokrinologian erikoislääkäri
HUS Lapset ja nuoret, Helsinki
Twitter: @TuomaalaAnna

EMILIA HUVINEN, LT, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri
HUS Naistenklinikka, Helsinki

MERJA KALLIO, LT, Lastentautien ja lastenkardiologian erikoislääkäri
OYS Lapset ja nuoret, Oulu

HENNA CEDERBERG-TAMMINEN, LT, dosentti, endokrinologian erikoislääkäri
HUS Endokrinologia, Vatsakeskus, Meilahden sairaala, Helsinki
Twitter: @hecederberg

VASTUUTOIMITTAJA
Merja Laine

SIDONNAISUUDET

Anna-Kaisa Tuomaala: Apuraha (Novo Nordisk Degludec -insuliinitutkimuksessa tutkijana mukana), luentopalkkio/asiantunti- japalkkio (Medtronic Finland Oy Abbott Nordic Infucare Sanofi Lilly), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Medtronic Nordic Infucare Ferring Novo Nordisk Lilly Merck), luottamustoimet (Insuliinidiabe- teksen Käypä Hoito -työryhmän jäsen)

Emilia Huvinen: Ei sidonnaisuuksia

Merja Kallio: Ei sidonnaisuuksia

Henna Cederberg-Tamminen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novo Nordisk, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Ipsen, Pfizer), luottamustoimet (Suomen Diabetestutkijat ja Diabeto- logit ry, hallituksen jäsen)

SUMMARY

Impact of type 1 diabetes in pregnancy on fetal and neonatal health

Obstetric and neonatal complications are increased in a pregnancy affected by type 1 diabetes. Altogether 20% of neonates of mothers with type 1 diabetes require treatment in the neonatal intensive care unit and over 50% treatment on a pediatric ward in the neonatal period. Most frequent neonatal complications include macrosomia and related birth trauma, hypoglycemia, neonatal respiratory complications, hyperbilirubinemia, and prematurity. Therefore, pregnancies of women with type 1 diabetes require careful planning, pre-pregnancy optimization of treatment, and careful multidisciplinary follow-up during pregnancy. Complications related to macrosomia and hyperinsulinism remain frequent, at least partly due to maternal postprandial hyperglycemia and increased glucose variability. Continuous glucose monitoring significantly reduces maternal glucose variability and neonatal complications.

KIRJALLISUUTTA

1. Feig DS, Hwee J, Shah BR, ym. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996-2010. *Diabetes Care* 2014; 37:1590-6.
2. Murphy HR, Bell R, Cartwright C, ym. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. *Diabetologia* 2017;60:1668-77.
3. Mathiesen ER. Pregnancy outcomes in women with diabetes-lessons learned from clinical research: the 2015 Norbert Freinkel award lecture. *Diabetes Care* 2016; 39:2111-7.
4. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, ym. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 2004;27:2819-23.
5. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a large, population-based study. *Diabetes Care* 2009; 32:2005-09.
6. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, ym. Hypoglycaemia during pregnancy in women with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2012;29:558-66.
7. Väärasmäki M, Hartikainen AL, Anttila M, ym. Factors predicting peri- and neonatal outcome in diabetic pregnancy. *Early Hum Dev* 2000;59:61-70.
8. Klemetti M, Nuutila M, Tikkanen M, ym. Trends in maternal BMI, glycaemic control and perinatal outcome among type 1 diabetic pregnant women in 1989-2008. *Diabetologia* 2012;55:2327-34.
9. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia* 2016; 59:1089-94.
10. McGrath RT, Glastras SJ, Hocking SL, ym. Large-for-gestational-age neonates in type 1 diabetes and pregnancy: contribution of factors beyond hyperglycemia. *Diabetes Care* 2018;41:1821-8.
11. Schwartz R, Gruppiso PA, Petzold K, ym. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. *Diabetes Care* 1994;17:640-8.
12. Hay WW, Jr. Care of the infant of the diabetic mother. *Curr Diab Rep* 2012;12:4-15.
13. Eriksson UJ, Cederberg J, Wentzel P. Congenital malformations in offspring of diabetic mothers - animal and human studies. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4:79-93.
14. McGrath R, Glastras S, Seeho S, ym. Association between glycemic variability, HbA1c, and large-for-gestational-age neonates in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:98-100.
15. Mareš M, Holmes V, Patterson C, ym. Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, julkaistu verkossa 14.6.2017. DOI: 10.2337/dc17-0626.
16. Mulla BM, Noor N, James-Todd T, ym. Continuous glucose monitoring, glycemic variability, and excessive fetal growth in pregnancies complicated by type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:413-9.
17. Klemetti M, Gordin D, Tikkanen M, ym. Tyypin 1 diabeetikon raskauden erityispiirteet. *Suom Lääkäril* 2018;73:1351-6.
18. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, ym. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;42:1593-603.
19. Koistinen H, Cederberg-Tamminen H. HbA1c:n tuolle puolen - aika glukoositavoitteesta ja insuliinipuutosdiabeteksen hoidon optimointi. *Duodecim* 2019;135: 1677-8.
20. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, ym. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2347-59.
21. Teramo K, Klemetti M, Tikkanen M, ym. Äidin diabetes ja sikiötä uhkaava hapenpuute. *Duodecim* 2013;129:228-34.
22. Teramo K, Kari MA, Eronen M, ym. High amniotic fluid erythropoietin levels are associated with an increased frequency of fetal and neonatal morbidity in type 1 diabetic pregnancies. *Diabetologia* 2004; 47:1695-703.
23. Liu S, Joseph KS, Lisonkova S, ym. Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: a population-based cohort study. *Circulation* 2013;128:583-9.
24. Haeri S, Khoury J, Kovilam O, ym. The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol*, julkaistu verkossa 1.9.2008. DOI:10.1016/j.ajog.2008.06.066.
25. Desoye G. The human placenta in diabetes and obesity: friend or foe? The 2017 Norbert Freinkel award lecture. *Diabetes Care* 2018;41:1362-9.
26. Gonzalez Gonzalez NL, Gonzalez Davila E, Castro A, ym. Effect of pregestational diabetes mellitus on first trimester placental characteristics: three-dimensional placental volume and power Doppler indices. *Placenta* 2014;35:147-51.
27. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015.
28. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, ym. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31:1060-79.
29. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes - 2018. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):137-43.
30. Sibai B, Caritis S, Hauth J, ym. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1520-4.
31. Maayan-Metzger A, Lubin D, Kuint J. Hypoglycemia rates in the first days of life among term infants born to diabetic mothers. *Neonatology* 2009;96:80-5.
32. Yamamoto JM, Corcoy R, Donovan LE, ym. Maternal glycaemic control and risk of neonatal hypoglycaemia in type 1 diabetes pregnancy: a secondary analysis of the CONCEPTT trial. *Diabetic Med* 2019;36:1046-53.
33. Banerjee S, Mimouni FB, Mehta R, ym. Lower whole blood ionized magnesium concentrations in hypocalcemic infants of gestational diabetic mothers. *Magnes Res* 2003;16:127-30.
34. Becquet O, El Khabbaz F, Alberti C, ym. Insulin treatment of maternal diabetes mellitus and respiratory outcome in late preterm and term singletons. *BMJ Open*, julkaistu verkossa 2.6.2015. DOI:10.1136/bmjopen-2015-008192.
35. Roberts D, Brown J, Medley N, ym. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, julkaistu verkossa 21.3.2017. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub3.
36. Saccone G, Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term and near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*, julkaistu verkossa 12.10.2016. DOI:10.1136/bmj.i5044.
37. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004;328:915.
38. Oyen N, Diaz LJ, Leirgul E, ym. Prepregnancy diabetes and offspring risk of congenital heart disease: a nationwide cohort study. *Circulation* 2016;133:2243-53.
39. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, ym. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ* 2006;333:177.
40. Wong SF, Chan FY, Cincotta RB, ym. Use of umbilical artery Doppler velocimetry in the monitoring of pregnancy in women with pre-existing diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:302-6.
41. Schwartz R, Teramo K. Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn. *Semin Perinatol* 2000;2:120-35.